

Krystyna KomnataII Oddział Chorób Płuc z Pododdziałem Chemioterapii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II
Ordynator: dr n. med. A. Prokop-Staszecka

Wpływ odczynu zapalnego na czynność płuc u chorych na stabilną postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc¹

The influence of inflammatory process on the ventilatory impairment in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

Abstract

Introduction: At present, COPD is known to be a systemic disease resulting from generalized inflammation which affects the function of many organs. Generalized inflammation is recognized from increased serum concentration of inflammatory cytokines. The aim of the present study was to investigate the influence of inflammatory process on the respiratory impairment in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods: A group of 60 stable COPD patients (GOLD stages I–IV) participated in the study. Inclusion criteria were: confirmed diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, clinical stable state, established treatment which had not been changed for at least 3 months prior to the study or in the course of the study. Exclusion criteria included coexistence of other diseases and/or medication causing an increase of markers of inflammation. In all patients inflammatory markers (serum concentration of fibrinogen, hs-CRP, IL-6, TNF- α) were determined. In order to assess the stage of COPD, bodyplethysmography with bronchodilating test was conducted and lung hyperinflation parameters were assessed.

Results: Analysis of relationship between markers of systemic inflammation and spirometry variables revealed a significant negative correlation between the level of hs-CRP and signs of hyperinflation; IC% of predicted value ($r_s = -0.29$; $p = 0.023$) and IC/TLC ($r_s = -0.32$; $p = 0.014$). The IC/TLC index also tended to be related to the concentration of fibrinogen. Higher fibrinogen concentrations were associated with lower IC/TLC values, albeit without statistical significance ($r_s = -0.23$; $p = 0.074$). There was a positive relationship between serum concentration of TNF- α and arterial blood carbon dioxide pressure PaCO₂ ($r = 0.281$; $p = 0.03$) as well as right ventricle systolic pressure RVSP in echocardiography ($r = 0.332$; $p = 0.01$).

Conclusions: Severity of hyperinflation progression may be associated with the increase of inflammatory process in patients with stable COPD. Inflammatory process may have an adverse affect on the respiratory system increasing significantly static lung hyperinflation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory cytokines, hyperinflation

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 4: 271–278

Streszczenie

Wstęp: Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) ma charakter ogólnoustrojowy, wynikający z utrzymującego się w organizmie stanu zapalnego. Wyrazem uogólnionego procesu zapalnego jest stwierdzenie w surowicy chorych na POChP podwyższonych stężeń cytokin prozapalnych.

Celem pracy była analiza związków między ciężkością rozdęcia płuc a cechami stanu zapalnego u chorych na POChP.

Materiał i metody: Badaniem objęto 60 chorych na POChP, w stadium zaawansowania I–IV według klasyfikacji GOLD. Kryteria włączenia do badania obejmowały: potwierdzone rozpoznanie POChP, stabilny stan kliniczny, ustalone leczenie niezmienniane od co najmniej 3 miesięcy poprzedzających badanie i w czasie trwania badania. Kryteria wyłączenia obejmo-

¹Praca jest częścią rozprawy na stopień doktora nauk medycznych obronionej 4 marca 2009 roku w *Collegium Medicum* UJ w Krakowie

Adres do korespondencji: dr n. med. Krystyna Komnata, II Oddział Chorób Płuc, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel.: 12 614 23 79, e-mail: kkomnata@szpitaljp2.krakow.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.01.2010 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077

wały współwystępowanie schorzeń i stosowanie leków wpływających na stężenia prozapalnych cytokin. U wszystkich pacjentów wykonano oznaczenia stężeń markerów zapalnych w surowicy krwi (fibrynogen, hs-CRP, IL-6, TNF- α). Stopień zaawansowania POChP i objętościowe składowe TLC oceniano badaniem bodypletyzmoграфicznym przed próbą rozkurczową i po niej.

Wyniki: W analizach związków między stężeniem markerów zapalenia ogólnoustrojowego i wyników badań czynnościowych płuc stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem hs-CRP i pojemnością wdechową IC% wartości należnej ($r_s = -0,29$; $p = 0,023$) oraz wskaźnikiem IC/TLC ($r_s = -0,32$; $p = 0,014$). Stwierdzono istotną dodatnią zależność między stężeniem TNF- α w surowicy i PaCO₂ ($r = 0,281$; $p = 0,03$) oraz ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej (RVSP) w badaniu echokardiograficznym ($r = 0,332$; $p = 0,01$).

Wnioski: Nasilenie rozdęcia płuc może wiązać się z niektórymi cechami procesu zapalnego u chorych na POChP. Być może uogólniony proces zapalny wpływa niekorzystnie na czynność układu oddechowego.

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, cytokiny prozapalne, hiperinflacja płuc

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 4: 271–278

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego. Szacuje się, że w 2020 roku będzie trzecią przyczyną zgonów na świecie [1]. Zapadalność na POChP jest najczęściej związana z paleniem tytoniu, ale również z wiekiem i zanieczyszczeniem powietrza oraz narażeniem zawodowym [2] i statusem socjoekonomicznym [3]. Czynniki te prowadzą do przewlekłego procesu zapalnego w drogach oddechowych, mięszu płuc i naczyniach płucnych [4–6].

Zgodnie z definicją, POChP jest chorobą charakteryzującą się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy [4, 5, 7, 8]. Postęp choroby z nasilaniem się duszności i nietolerancji wysiłku jest wynikiem nie tylko ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, ale również zjawiska tak zwanej pułapki powietrznej (*air-trapping*), które jest konsekwencją rozedmy prowadzącej do utraty sprężystości płuc i upośledzenia drożności małych oskrzeli [9]. W efekcie dochodzi do zmniejszenia pojemności wdechowej (IC, *inspiratory capacity*), wzrostu objętości zalegającej (RV, *residual volume*) i wskaźnika RV/całkowita pojemność płuc (TLC, *total lung capacity*) oraz wzrostu wysiłku oddechowego w czasie fazy wdechowej [10]. Wartość diagnostyczną i prognostyczną ma przede wszystkim natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*). Jednakże u chorych na POChP duszność i ograniczona tolerancja wysiłku słabo korelują z FEV₁. Wykazano zaś, że wskaźniki czynnościowe, określające ciężkość rozdęcia płuc, lepiej korelują z tymi objawami [11–15]. U chorych na POChP, mających w spoczynku obniżenie IC, tolerancja wysiłku była obniżona proporcjonalnie do stopnia redukcji IC [13, 16–18]. Wzrost toleran-

cji wysiłku o 25% obserwowano u chorych, u których po podaniu leku rozkurczowego wartość IC zwiększała się o 10% wartości należnej [13]. Hiperinflacja jest również definiowana jako wzrost czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*), której główną składową jest RV [16]. Zwiększenie RV odbywa się kosztem pojemności życiowej (VC, *ventilatory capacity*). Przyczyną zmniejszenia pojemności życiowej jest rozdęcie płuc i wzrost wskaźnika odsetkowego RV%TLC powyżej górnej granicy normy.

Palenie papierosów jest jednym z głównych czynników ryzyka wielu chorób przewlekłych. Stymuluje ono proces zapalny nie tylko w tkance płucnej, ale również w naczyniach, prowadząc do uwalniania mediatorów zapalnych, takich jak białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), cytokiny i niektóre interleukiny (IL, *interleukin*), które zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio wywierają wpływ na określone funkcje narządowe [19, 20]. Powszechnie stosowanym markerem do oceny nasilenia odczynu zapalnego jest CRP. Chorzy na POChP mają wyższe stężenia IL-6 niż grupa kontrolna zdrowych osób [21]. Uważa się, że IL-6 jest odpowiedzialna za zmiany narządowe u chorych na POChP. Sin i wsp. podkreślają, że intensywność odczynu zapalnego (ocenianego na podstawie podwyższonego stężenia CRP i IL-6) u stabilnych chorych na POChP koreluje ze stopniem ciężkości choroby (określanym na podstawie FEV₁), a także jest czynnikiem ryzyka osłabienia mięśni obwodowych i obniżenia tolerancji wysiłku [22]. Pierwszym mediatorem zapalenia, którego podwyższone stężenie stwierdzono w POChP, był czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [23]. Wykazano jego dodatnią korelację z osłabioną siłą mięśniową u chorych wyniszczonych [24] i wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym [25].

Celem pracy była ocena związków między cechami przewlekłego zapalenia a wynikami badań czynnościowych płuc u chorych na POChP.

Materiał i metody

Warunkiem włączenia do badań było uzyskanie świadomej pisemnej zgody pacjenta. Badanie zostało zaakceptowane przez komisję bioetyczną.

Badania przeprowadzono u 60 chorych na POChP (11 kobiet i 49 mężczyzn), dobranych według poniższych kryteriów. Średnia wieku wynosiła 62,2 roku (45–80 lat).

Kryteria włączenia do badań;

- POChP stabilna klinicznie, bez zaostrzenia w czasie ostatnich 3 miesięcy. Stopień zaawansowania POChP oceniano według skali GOLD [4] (tab. 1);
- leczenie ustalone od co najmniej 3 miesięcy i niezmienniane w czasie badania.

Kryteria wykluczenia:

- choroby współistniejące: choroby reumatyczne, cukrzyca, choroby tarczycy, nowotwory, infekcje;
- stosowanie steroidów systemowych, leków antyarytmicznych, naparstnicy, statyn;
- schorzenia kardiologiczne (wady zastawkowe, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatia, niewydolność serca).

Badania

Oznaczono stężenie fibrynogenu, wysokoczułego białka C-reaktywnego (hs-CRP, *high sensitivity CRP*), IL-6 i TNF- α w surowicy krwi. Białko hs-CRP oznaczono metodą turbimetrycznego testu immunologicznego (PETIA), za pomocą nefelometru Behring BN II (DADE Behring). Interleukinę-6 i TNF- α oznaczono przy użyciu testu ilościowego metodą immunoenzymatyczną ELISA (R&D System).

Badanie czynnościowe układu oddechowego przeprowadzono za pomocą pletyzmografu stałoobjętościowego/zmiennociśnieniowego Master Screen typ Body-Diffusion firmy Jaeger. Przepływy powietrza w kabinie i na poziomie jamy ustnej rejestrowano przy użyciu głowicy pneumatograficznej. Aparat wyposażony był w komputer z programem LAB 4.34 w środowisku Windows i wmontowanymi kartami *interface*. Wykonano 3 powtarzalne pomiary spirometryczne z oceną parametrów dynamicznych (FEV₁, FVC) i wskaźnika odsetkowego FEV₁/FVC. Przyjęto wartości należne dla poszczególnych parametrów, obliczone na podstawie równań regresji, zaproponowane przez Europejską Wspólnotę Węgla i Stali i przyjęte przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS, *European Respiratory Society*) [26]. Wartość należną IC stanowiła różnica należnych TLC i FRC.

Następnie badanie powtórzono po inhalacji 200 μ g (2 wdechy) salbutamolu, w celu oceny od-

wracalności obturacji oskrzeli i klasyfikacji stopnia ciężkości POChP. Spirometryczną klasyfikację ciężkości choroby przyjęto zgodnie z zaleceniami GOLD [4]. W celu oceny hiperinflacji spoczynkowej chorych podzielono na dwie grupy ze względu na wyjściową wartość IC < 80% i \geq 80% wartości należnej [13] oraz TLC \geq 115% wartości należnej [14]. Analizowano także RV jako dodatkowy parametr określający rozdęcie płuc oraz wskaźniki odsetkowe IC/TLC i RV%TLC. Ocena wyjściowej hiperinflacji obejmowała pacjentów z IC% wartości należnej < 80% oraz TLC > 115% wartości należnej. Redukcję rozdęcia płuc badano na podstawie zmian wartości bezwzględnych i procentowych parametrów IC, RV, TLC po podaniu leku rozkurczowego oraz zmian wskaźników IC/TLC i RV%TLC.

Gazometria krwi tętniczej obejmowała pomiar pH, ciśnienia parcjalnego tlenu (PaO₂), ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (PaCO₂), niedobór zasad (BE), stężenie jonów wodorowęglanowych (HCO₃⁻) i wysycenie hemoglobiny tlenem (SaO₂).

Badanie echokardiograficzne przeprowadzono przy użyciu aparatu Toshiba Vision Power z głowicą z elektronicznym przetwornikiem ultradźwiękowym, pracującą w zakresie 2,5–3,5 MHz. Badanie wykonywano w projekcji jednowymiarowej M-mode i dwuwymiarowej (2D) oraz metodą Dopplera. Frakcję wyrzutową lewej komory oceniono metodą dwupłaszczyznową Simpsona. Segmentarną kurczliwość lewej komory zbadano, analizując dwupłaszczyznowy obraz serca w projekcji przymostkowej w osi długiej i krótkiej lewej komory oraz w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej. Pacjenci z zaburzeniami kurczliwości odcińkowej byli wykluczani z dalszych badań. Oceniono wymiary jam serca: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, wymiar końcoworozkurczowy prawej komory, wymiar lewego przedsionka w projekcji przymostkowej w osi długiej lewej komory. Ciśnienie skurczowe w prawej komorze oceniono na podstawie prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną, opierając się na uproszczonym równaniu Bernouilliego.

Analiza statystyczna

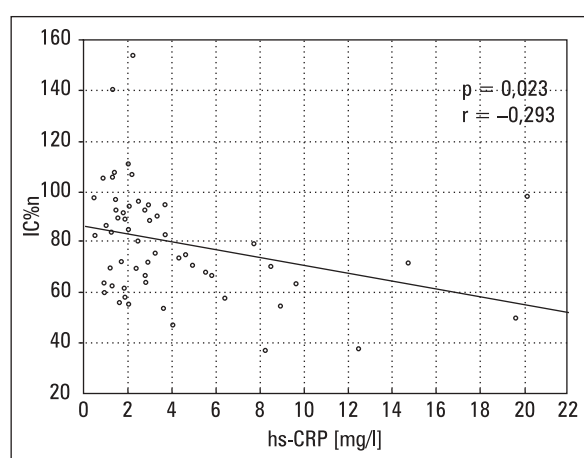
Opis badanych zmiennych ilościowych obejmował średnią arytmetyczną (\bar{x}), odchylenie standardowe (s), minimalne i maksymalne wartości (min.–maks.). Parametry jakościowe opisano w tabelach wielodzielnych poprzez częstość występowania (n) i ich odsetek (%).

Ocenę różnic między grupami analizowanych parametrów weryfikowano testem t, analizą wariancji (ANOVA) lub testami nieparametrycznymi (U Manna–Whitneya). W przypadku więcej niż

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy pod względem stopnia zaawansowania POChP

Table 1. Characteristics of study group according to stage of COPD

Stopień POChP Stage of COPD	Ogółem Total		Mężczyźni Males		Kobiety Females	
	n	%	n	%	n	%
I	5	8,3%	5	10,2%	0	0,0%
II	26	43,4%	21	42,9%	5	45,5%
III	24	40,0%	18	36,7%	6	54,5%
IV	5	8,3%	5	10,2%	0	0,0%
Suma/Total	60	100,0%	49	100,0%	11	100,0%



Rycina 1. Zależność IC% wartości należnej od stężenia hs-CRP

Figure 1. Correlation between IC% predicted value and serum level hs-CRP

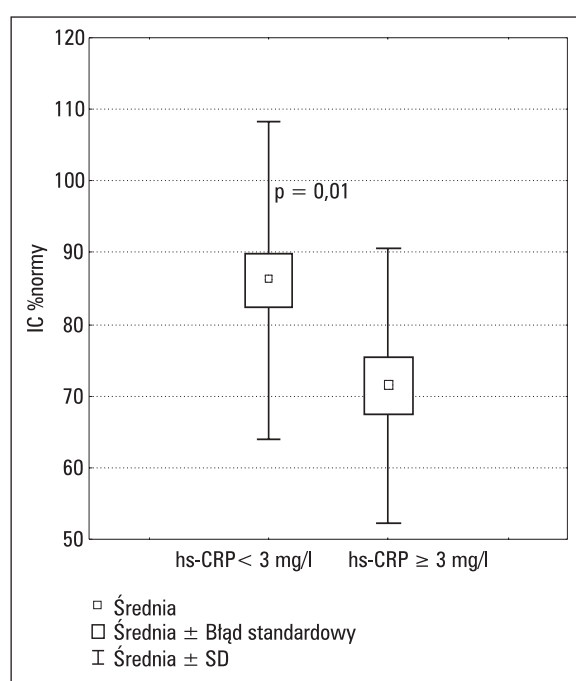
dwu grup badanych stosowano analizę wariancji i test Scheffego. Weryfikację przeprowadzono na poziomie istotności $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 7.1 dla Windows.

Wyniki

Wśród badanych 58 chorych (96,7%) palaczami tytoniu było — 24 czynnymi (40%), 34 byłymi (56,7%) — a 2 chorych (3,3%) nigdy nie paliło. Średnia liczba paczkołat palenia wyniosła 45.

Stopień ciężkości choroby w badanej grupie przedstawiono w tabeli 1.

W ocenie zależności pomiędzy stężeniami markerów przewlekłego procesu zapalenia ogólnoustrojowego (fibrynogenu, hs-CRP, IL-6, TNF- α) oraz wskaźnikami obturacji, hiperinflacji i parametrami gazometrycznymi stwierdzono istotną ujemną korelację między stężeniem hs-CRP i IC% wartości należnej ($r_s = -0,29$; $p = 0,023$) oraz między hs-CRP i IC/TLC ($r_s = -0,32$; $p = 0,014$). Przy

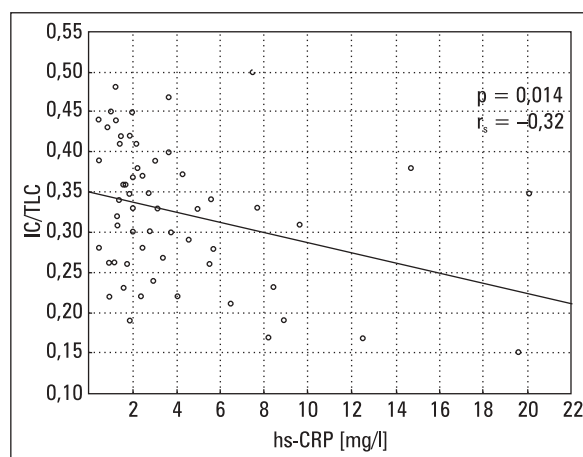


Rycina 2. Zależność między IC% wartości należnej względem hs-CRP < lub > 3 mg/l

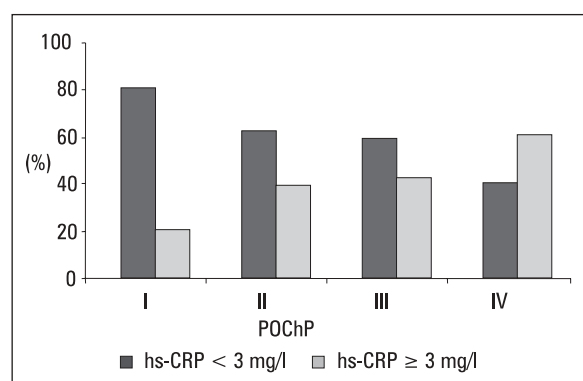
Figure 2. Correlation between IC% predicted value referring to hs-CRP < or > 3 mg/l

wysokich stężeniach hs-CRP występują niskie wartości IC% wartości należnej i niskie wartości IC/TLC. Wraz ze wzrostem stężenia hs-CRP następuje obniżenie wartości IC% wartości należnej (ryc. 1). Różnice między średnimi wartościami IC względem hs-CRP = 3 mg/l ilustruje rycina 2. Dla hs-CRP < 3 mg/l średnia wartość IC wynosiła 86% wartości należnej, natomiast dla hs-CRP \geq 3 mg/l średnia wartość IC wynosiła 71% wartości należnej. Różnice te są istotne statystycznie ($p = 0,01$).

Stwierdzono istotną ujemną korelację między stężeniem hs-CRP z wartością IC/TLC ($r_s = -0,32$; $p = 0,014$) (ryc. 3).



Rycina 3. Zależności stężeń hs-CRP względem IC/TLC
Figure 3. Correlation between serum level hs-CRP and IC/TLC



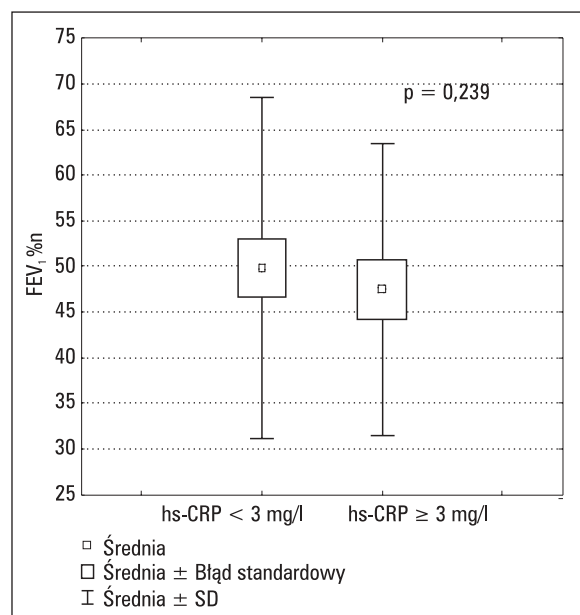
Rycina 4. Zależność między stopniem POChP (wg GOLD) a stężeniem hs-CRP
Figure 4. Correlation between stage of COPD and serum level hs-CRP

Na rycinie 4 przedstawiono zależność między stopniem POChP a stężeniem CRP. W I stopniu POChP u 48 pacjentów (80%) stwierdzono stężenia hs-CRP < 3 mg/l, natomiast w IV stopniu POChP wzrasta liczba pacjentów z wysokimi wartościami stężeń hs-CRP. U 36 pacjentów (60%) stwierdzono hs-CRP ≥ 3 mg/l. Związek pomiędzy stężeniem CRP a wskaźnikiem FEV₁% wartości należnej dla hs-CRP powyżej i poniżej 3 mg/l przedstawiono na rycinie 5. Przy stężeniu hs-CRP ≥ 3 mg/l stwierdzono niższe wartości FEV₁% wartości należnej bez istotności statystycznej.

Stwierdzono istotną zależność statystyczną między stężeniem TNF-α i PaCO₂ ($r = 0,281$; $p = 0,03$) (ryc. 6). Ponadto stwierdzono istotną zależność między stężeniem TNF-α i RVSP ($r = 0,33$; $p = 0,01$) (ryc. 7).

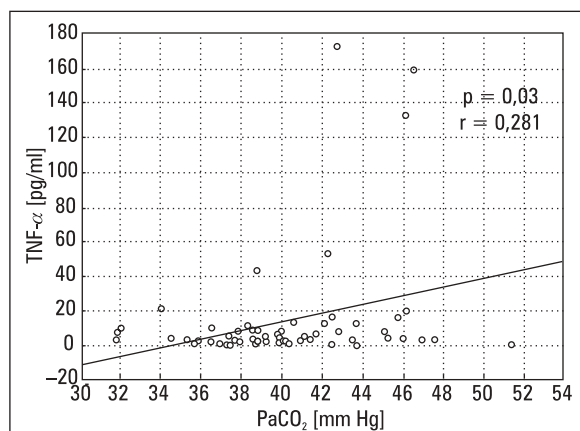
Omówienie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą zapalną, w której raz pobudzone przez czynniki drażniące, głównie palenie tytoniu, ko-



Rycina 5. Zależność pomiędzy FEV₁% wartości należnej względem hs-CRP < lub > 3 mg/l

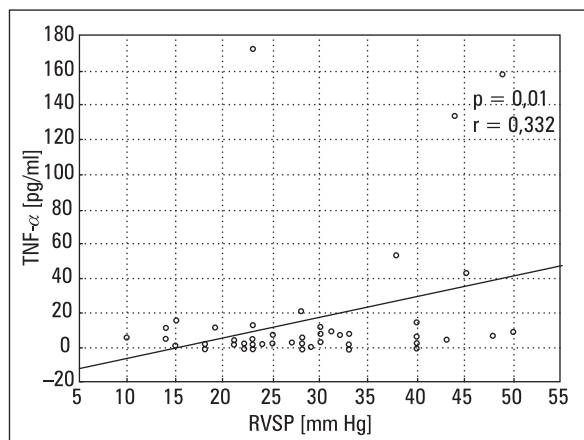
Figure 5. Correlation between FEV₁% predicted value and hs-CRP < or > 3 mg/l



Rycina 6. Zależności stężeń TNF-α względem PaCO₂

Figure 6. Correlation between serum level TNF-α and PaCO₂

mórki nabłonka i makrofagi uwalniają różnorodne mediatory. W patogenezie POChP ważną rolę odgrywa dysfunkcja śródbłonna, której konsekwencją są zaburzenia syntezy i uwalniania mediatorów zapalnych [2, 27]. Zmiany te powodują, że proces zapalny jest wykrywany również w krążeniu systemowym, gdzie stwierdzane są wyższe liczby leukocytów, stężeń fibrynogenu, CRP oraz cytokin prozapalnych, między innymi IL-6 i TNF-α [5, 8, 20, 28–30]. Istnieją badania potwierdzające obecność ogólnoustrojowego stanu zapalnego u stabilnych chorych na POChP [30, 31].



Rycina 7. Zależności stężeń $\text{TNF-}\alpha$ względem RVSP

Figure 7. Correlation between serum level $\text{TNF-}\alpha$ and RVSP

Do badania zakwalifikowano 60 chorych na POChP w stadium I–IV według klasyfikacji GOLD w stabilnym okresie choroby. W celu redukcji wpływu innych czynników na wartości stężeń markerów zapalnych rekrutację przeprowadzono wysoce selektywnie. Wykluczono obecność współistniejących schorzeń zapalnych, również terapia pacjentów była jednorodna. Duża trudność w doborze tak zdefiniowanej grupy wynika z faktu, że u ponad 50% chorych na POChP powyżej 65. roku życia występują równocześnie co najmniej 3 inne choroby przewlekłe, a u co piątego stwierdzono ich 5 i więcej [32].

Analizując zależności markerów zapalnych i parametrów spirometrycznych, obserwowano tendencję wzrostową wartości stężeń hs-CRP wraz ze wzrostem stopnia ciężkości POChP. Relacje te nie osiągnęły znamienności statystycznej ($p = 0,632$). De Torres i wsp. [6] zbadali 130 pacjentów ze stabilną postacią POChP. Wykazali, że u chorych na POChP w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych stężenie CRP w surowicy krwi korelowało z ważnymi prognostycznie wskaźnikami spirometrycznymi, takimi jak: FEV_1 , FVC , IC/TLC oraz ze stopniem zaawansowania choroby według klasyfikacji GOLD. De Torres i wsp. uważają, że badanie to potwierdziło wcześniejsze doniesienia Gan i wsp. [31], że wraz z pogorszeniem funkcji płuc wzrasta stężenie CRP . Sin i Man [30] w dużej metaanalizie również wykazali istotną statystycznie zależność stężenia CRP od stopnia zaawansowania POChP, ale w tym badaniu dobór pacjentów był losowy, a jedynym kryterium włączenia były parametry czynnościowe płuc. Można przypuszczać, że obecność licznych chorób towarzyszących u chorych na POChP w cytowanych pracach powodowała znaczne nasilenie procesu zapalenia układowego, wyrażonego w stężeniach markerów zapalnych.

Do analiz zależności procesu zapalnego i parametrów czynnościowych jako wyznacznik rozdęcia płuc przyjęto wartość IC\% wartości należnej $< 80\%$, zgodnie z wcześniejszymi danymi z literatury [12, 13]. Stwierdzono znamienne statystycznie zależności między nasileniem procesu zapalnego i wzrostem stopnia hiperinflacji statycznej, określonej parametrami IC , IC/TLC . Wcześniej w ocenie hiperinflacji badano inne wskaźniki objętościowe (IC , TLC , IC/TLC , RV , RV/TLC , FRC), oceniające zarówno hiperinflację statyczną (w spoczynku, po leku rozkurczowym) oraz dynamiczną (po wysiłku) [11, 13–15, 17, 18]. De Torres i wsp. [6] stwierdzili zależność CRP z IC/TLC wśród stabilnych chorych na POChP. Związek innych markerów zapalnych z IC/TLC nie był dotychczas badany. Agusti i Rosiano [33] uważają, że zapalenie odgrywa kluczową rolę w patogenezie rozedmy i w konsekwencji dynamicznego rozdęcia płuc (DH , *dynamic hyperinflation*). Jako że zależności między DH a procesem zapalnym nie zostały dotychczas wyjaśnione, zrozumienie tych mechanizmów patogenetycznych może mieć duże znaczenie kliniczne, dlatego że zarówno hiperinflacja, jak i przewlekłe zapalenie systemowe, są kluczowymi komponentami patogenezy POChP. W niniejszej pracy stwierdzono również bliskie istotności statystycznej zależności pomiędzy stężeniem hs-CRP w surowicy i PaO_2 ($p = 0,055$) w gazometrii tętniczej. Podobnie w pracy de Torres i wsp. [6] w grupie stabilnych chorych na POChP, przy zastosowaniu analizy regresji wieloczynnikowej udowodniono, że PaO_2 wykazuje istotny statystycznie związek ze stężeniem CRP w surowicy krwi. Chorzy z hipoksemią w przebiegu POChP obciążeni są podwyższoną umieralnością. Hipoksemia wywołuje stres oksydacyjny i zapalenie obecne w patogenezie tej choroby. Wiadomo również, że tlenoterapia poprawia rokowanie tych chorych [34]. Brak jest zaś danych, czy leczenie tlenem może prowadzić do zmniejszenia nasilenia zapalenia systemowego u chorych na POChP.

W badanej grupie stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniem $\text{TNF-}\alpha$ w surowicy i PaCO_2 . Czynniki martwicy nowotworów α jest jedną z najsilniejszych cytokin prozapalnych. Sevenoaks i wsp. [35], pisząc o centralnej roli $\text{TNF-}\alpha$ w patogenezie POChP, proponują nawet określenie „zapalny fenotyp $\text{TNF-}\alpha$ ” jako pomocne w wyjaśnieniu związku pomiędzy obecnością procesu zapalnego a współwystępowaniem innych chorób w przebiegu POChP. Podsumowując wiele przeprowadzonych badań, autorzy stwierdzili, że ujemne korelacje między

PaO₂ a TNF- α mogą być wynikiem hipoksji tkankowej. Liczni badacze stwierdzali podwyższone stężenia TNF- α w grupie pacjentów o ciężkim przebiegu POChP i chorych wyniszczonych [4, 5, 24, 31]. Wyniki badań własnych nasuwają spostrzeżenia, że oprócz hipoksemii również hiperkapnia w przebiegu POChP może być przyczyną wzrostu stężenia TNF- α .

W prezentowanej pracy stwierdzono istotną statystycznie zależność między stężeniem TNF- α i RVSP. Podobnie Joppa i wsp. [25], badając związek zapalenia układuowego z nadciśnieniem płucnym u chorych na POChP, stwierdzili znaczącą zależność pomiędzy stężeniem TNF- α i CRP oraz ciśnieniem skurczowym w prawej komorze. Mediany obu parametrów (TNF- α i CRP) w badaniu Joppa i wsp. były wyższe niż w badaniach własnych. Może to wynikać z faktu, że jedynym kryterium włączenia pacjentów do badania Joppa i wsp. były wartości parametrów spirometrycznych, podczas gdy w prezentowanej analizie uwzględniano również obecność chorób współistniejących. Nadciśnienie płucne w przebiegu POChP jest związane z hipoksją pęcherzykową. Prowadzi ona do reakcji skurczowej, a następnie do przerostu mięśni ściany tętniczek i wzrostu oporu naczyń płucnych [36]. Na skutek hipoksji może dochodzić zarówno do układowej, jak i lokalnej produkcji TNF- α przez kardiomiocyty [24, 37–40]. Joppa i wsp. wyciągają wniosek o możliwej patogeneznej roli zapalenia w rozwoju nadciśnienia płucnego u chorych na POChP. Wydaje się, że wyniki własne mogą potwierdzać tę tezę.

Podsumowując, uzyskane wyniki przemawiają za istotną rolą procesu zapalnego w patogenezie zaburzeń czynnościowych u chorych na POChP. Wydaje się, że mają one potencjalne implikacje praktyczne. Ponieważ rocznie umiera na świecie około 3 milionów osób z powodu POChP i przewidywany jest dalszy wzrost umieralności, istnieje pilna potrzeba badań nad nowymi lekami o większej skuteczności przeciwzapalnej. Być może badania nad nowymi lekami o działaniu przeciwzapalnym wskażą nowe możliwości terapii i hamowania zarówno procesu zapalenia ogólnoustrojowego, jak i pogarszania się parametrów czynnościowych.

Wnioski

Nasilenie rozdęcia płuc wiąże się z nasileniem cech procesu zapalnego u chorych na POChP. Być może uogólniony proces zapalny nasila zjawisko hiperinflacji statycznej.

Piśmiennictwo

1. Soriano J.B., ZIELIŃSKI J., Price D. Screening for and early detection of obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374: 721–732.
2. Spurzem J.R., Rennard S.I. Pathogenesis of COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26: 142–153.
3. Salvi S.S., Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2008 Update. www.goldcopd.org. 2008.
5. Balasubramanian V.P., Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12: 106–112.
6. De Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C. i wsp. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 902–907.
7. Mueller-Anneling L.J., O'Neill M.E., Thorne P.S. Biomonitoring for assessment of organic dust-induced lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1096–1101.
8. Pavord I.D., Birring S.S., Berry M. i wsp. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 884–888.
9. Chazan R. Diagnostyka obrazowa układu oddechowego. W: Chazan R. *Pneumonologia praktyczna*. α -medica Press, Bielsko Biala 2005: 151.
10. Sciruba F.C. Inflammation in COPD. *Medscape Pulmonary Medicine*. 2005; 9 (2) (www.medscape.com/viewarticle/515485).
11. Bouros D., Kottakis J., Le Gros V. i wsp. Wpływ formoterolu i salmeterolu na spoczynkową pojemność wdechową u chorych na POChP z małą odwracalnością obturacji w FEV₁. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 581–586.
12. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. i wsp. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 269–275.
13. Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B. i wsp. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 86–94.
14. Newton M.F., O'Donnell D.E., Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042–1050.
15. Santus P., Centanni S., Verga M. i wsp. Comparison of acute effect of tiotropium versus combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir. Med.* 2006; 100: 1277–1281.
16. Pecchiari M., Pelucchi A., D'Angelo W. i wsp. Effect of heliox breathing on dynamic hyperinflation in COPD patients. *Chest* 2004; 125: 2075–2082.
17. Reid R., Diaz O., Jorquera J. i wsp. The six minute walking test elicits lung hyperinflation in patients with severe chronic obstructive disease. *Rev. Med. Chil.* 2001; 129: 1171–1179.
18. Vogiatzis I., Nanas S., Kastanakis E. i wsp. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 385–390.
19. Broekhuizen R., Wouters E.F.M., Creutzberg E.C. i wsp. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17–22.
20. Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 877–879.
21. Wędzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. i wsp. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
22. Sin D.D., Man S.F.P. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax* 2006; 61: 1–3.
23. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. i wsp. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
24. De Godoy I., Donahoe M., Calhoun W.J. i wsp. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 633–637.
25. Joppa P., Petrasova D., Stancak B. i wsp. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326–333.

26. Quanjer P.H., Tammeling G.I., Cotes J.E. i wsp. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European Community of Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (supl. 16): 5–40.
27. Batura-Gabryel H. Naturalny przebieg POChP a współistnienie innych chorób. *Medycyna po Dyplomie* 2008; supl. 1: 16–21.
28. Barnes P.J. New approaches to COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14: 2–11.
29. Pinto-Plata V., Mullerova H., Toso J. i wsp. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
30. Sin D.D., Man S.F.P. Why are patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
31. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. i wsp. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
32. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. *Lancet* 2007; 370: 797–799.
33. Agusti A., Rosiano J.B. Dynamic hyperinflation and pulmonary inflammation: a potentially relevant relationship? *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15: 68–71.
34. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
35. Stevenoaks M.J., Stockley R. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity — a common inflammatory phenotype? *Respir. Res.* 2006; 7: 70.
36. Torbicki A., Kurzyna M. Nadciśnienie płucne. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. T. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005: 351–353.
37. Agusti A.G., Sauleda J., Miralles C. i wsp. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 485–489.
38. Frangogiannis N.G., Lindsey M.L., Michael L.H. i wsp. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF- α , initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998; 98: 699–710.
39. Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: R577–R595.
40. Satoh M., Shimoda Y., Akatsu T. i wsp. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammatory reaction through monocyte toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8: 810–815.